Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
zu Königsberg (Pr)
Direktor: Professor Dr. K. Zipf

STANFORD UNIVERSITY
MAR
24
1938
LIBRARY

Die Collargol-Saponin-Anaemie der Ratte als quantitativer Test für peroral applizierbare Leberextrakte.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albertus-Universität zu Königsberg (Pr)

vorgelegt von

Anni Wöbcke
Zahnärztin

Königsberg (Pr)
1936

Joh. Raabe, Königsberg-Pr

Die Wirksamkeit der Lebertherapie bei der perniciösen Anämie gilt heute als eine gesicherte Tatsache. Gegenüber der anfangs diätischen Behandlung mit Rohleber nach Minot und Murphy bedeutet die Herstellung von Extrakten einen wesentlichen Fortschritt. Dadurch wurde es möglich, die Wirkung des Antiperniciosaprinzips von der des Gesamtorgans abzugrenzen. Fürth und Singer[1]) konnten feststellen, daß die Gesamtleber ebenso wie Fleisch bei der Entblutungsanämie des Hundes die Regeneration beschleunigt, während Leberextrakten diese Wirkung nicht eigen ist. Bei der perniciösen Anämie dagegen wirken Leber und Leberextrakt im gleichen Sinne. Man muß also unterscheiden:

1. Eine bei sekundären Anämien die Blutneubildung anregende Wirkung, die der Gesamtleber, dem Fleisch, nicht aber den Leberextrakten zukommt, und bei der Eisen, Kupfer und Aminosäuren eine Rolle spielen;
2. einen spezifischen, auch in den Leberextrakten enthaltenen Faktor, der den Reifungsstoff für die Erythropoese bei der perniciösen Anämie darstellt, nämlich das Antiperniciosaprinzip.

Ein weiterer Fortschritt in der Entwicklung der Lebertherapie war der Uebergang von der peroralen zur parenteralen Applikationsform durch Herstellung hochaktiver, weitgehend von Ballaststoffen befreiter Injektionspräparate. Damit wurde man unabhängig von der oft nicht durchführbaren Leberdiät. Zur Injektionsbehandlung sind $^1/_{30}$—$^1/_{50}$ der peroralen Menge nötig. Sowohl die Extrakte zur peroralen als auch zur parenteralen Applikation zeigen Schwankungen in der Wirksamkeit. Es hat deshalb nicht an Versuchen gefehlt, geeignete Testmethoden für Leberpräparate zu finden, um so die einzelnen Präparate vor ihrer klinischen Verwendung prüfen zu können. Vor allem war man bemüht, experimentell eine möglichst perniciosaähnliche Anämie zu erzeugen, um unabhängig von klinischen Verhältnissen die Testversuche durchführen zu können. —

An eine Testanämie für Leberpräparate werden folgende Anforderungen gestellt:

1. Ein der perniciösen Anämie ähnliches Blutbild.
2. Konstanz der Blutwerte über längere Zeit.
3. Auftreten einer Reticulocytenkrise und einer Erythrocytenvermehrung nach Zufuhr des Antiperniciosastoffes.

Gottlebe[2]) hat eine Reihe von tierexperimentellen Anämien auf ihre Eignung als Test für das in Leberpräparaten enthaltene Antiperniciosaprinzip untersucht.

In der Collargol-Saponin-Anämie des Kaninchens und der Ratte fand er eine geeignete Methode für die quantitative Auswertung von Leberextrakten auf Antiperniciosastoff.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde geprüft, ob die Collargol-Saponin-Anämie der Ratte auch auf perorale Zufuhr des Antiperniciosastoffes anspricht.

Versuchsanordnung.

Als Versuchstiere wurden weiße Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von etwa 100 g verwendet. Die Ratte hat gegenüber anderen Versuchstieren neben dem Vorzug leichterer Tierhaltung vor allem den Vorteil, daß sie normalerweise eine relativ hohe Erythrocytenzahl aufweist, sodaß eine hochgradige Anämie erzeugt werden kann. Dadurch sind stärkere therapeutische Erythrocytensteigerungen möglich als beim Kaninchen.

Zu Beginn der Versuche wurden von allen Ratten die normalen Erythrocyten- und Hämoglobinwerte bestimmt; von einem Teil wurden außerdem die Reticulocyten- und Leukocytenzahlen ermittelt und das Blutbild kontrolliert. Die Erythrocytenzahl wurde in der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer, der Hämoglobinwert mit dem Zeiß-Ikon-Hämometer bestimmt. Die Reticulocyten wurden nach der von Heilmayer modifizierten Holboll'schen Methode ausgezählt. Das für die Untersuchungen benötigte Blut wurde durch Kappen der Schwanzspitze gewonnen. Nachdem die Normalbestimmungen durchgeführt waren, wurde täglich eine Collargol-Saponin-Mischung in die Schwanzvenen jedes Tieres injiziert, und zwar 0,1 ccm

einer 0,1 %igen Saponinlösung (Merck) und 0,15 ccm einer 0,06 %igen · Elektro - Collargol - Lösung (Heyden). Die Mischung wurde stets mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 ccm verdünnt. Es wurde nun nicht schematisch immer dieselbe Dosis verabfolgt, sondern entsprechend der individuellen Empfindlichkeit der Tiere wurde die Dosis abgestuft. Sie richtete sich nach dem jeweiligen Verhalten der Erythrocytenwerte. Wenn unter dieser Behandlung die Erythrocytenzahl um 4—5 Millionen gesunken war, wurden noch einzelne weitere Injektionen gegeben, um die Erythrocyten für ca. 10—14 Tage möglichst unterhalb der Viermillionengrenze zu halten und die sonst auftretende Regeneration zu verhindern. Darauf wurden die Injektionen eingestellt und abgewartet, bis die Erythrocytenwerte nach einer geringen spontanen Besserung sich auf ein bestimmtes Niveau eingestellt hatten, auf dem sie sich über Monate hinaus konstant hielten. Die Differenz der Erythrozytenzahl zwischen Beginn und Ende der Injektionsbehandlung mußte dabei aber stets mehrere Millionen betragen, denn die Leberwirkung vermag die Erythrocytenzahl nicht wesentlich über den Normalwert zu erhöhen, da es sich dabei offenbar nicht um eine Knochenmarksreizung mit folgender Mehrproduktion, sondern um eine Lösung der Knochenmarksblockade mit Ausschwemmung aller Reserven handelt. (Gottlebe[3]). Vielleicht setzen auch gegenregulatorische Vorgänge ein, sobald der Normalwert überschritten ist. — Nachdem ein konstanter Blutbefund erreicht war, wurde den Tieren an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit der Schlundsonde je 2 ccm eines klinisch wirksamen Leberpräparates verfüttert und darauf tägliche Blutuntersuchungen vorgenommen. Als Maß für die Leberwirkung wurde die Erythrocytensteigerung gewählt, denn die Reticulocytenkrise ist infolge ihrer Unspezifität (Wichels und Höfer[4]) nicht dazu geeignet. Die Hämoglobinzunahme ist zu gering, als daß sie für die quantitative Auswertung des in der verfütterten Leberextraktmenge enthaltenen Antiperniciosaprinzips in Frage käme, und bei der Färbeindexbestimmung wäre die Fehlerbreite zu groß (Gottlebe[3]). —

Zur Untersuchung wurden folgende im Handel befindliche flüssige Leberpräparate, die auch zur peroralen Behandlung der Perniciosa am Menschen dienen, verwendet:

Hepatopson liquidum (Promonta)	an 10 Ratten
Hepatrat liquidum (Nordmark)	an 7 Ratten
Pernaemyl flüssig (Degewop)	an 6 Ratten
Hepaventrat liquidum (Nordmark)	an 5 Ratten

Um einen Vergleich der verschiedenen Präparate bezüglich ihrer Wirksamkeit durchführen zu können, wurde nach Gottlebe[3]) nicht nur die maximale Steigerung der Erythrocyten, sondern auch die Dauer der Leberwirkung berücksichtigt. Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt, indem die täglich bestimmten Erythrocytenwerte in ein Koordinatensystem eingetragen wurden, in welchem 0,5 cm der Abszisse einem Versuchstag und 1 cm der Ordinate einer Million Erythrocyten entsprach. Die Gesamtwirkung des in den 3 x 2 cm der einzelnen verfütterten Praeparate enthaltenen Antiperniciosaprinzips wurde für jedes Versuchstier ausgedrückt durch den „antianämischen Flächenwert", d. h. den Inhalt der Fläche, die dem Produkt aus der durchschnittlichen Erythrocytenvermehrung und der Wirkungsdauer entspricht. Zahlenmäßig wurde der „antianämische Flächenwert", ausgedrückt in mm^2, in der üblichen Weise bestimmt. Nachdem so für alle Versuchstiere die den verschiedenen Leberpräparaten entsprechenden „antianämischen Flächenwerte" bestimmt waren, konnte der Vergleich der Wirksamkeit der einzelnen Präparate durchgeführt werden.

Versuchsergebnisse.

A. Die Collargol — Saponin — Anämie der Ratte

Der normale Blutbefund der Ratte zeigte folgende Durchschnittswerte:

Erythrocyten	: 8,49	Durchschnittswerte bestimmt an 50 Ratten
Hämoglobin	: 86 %	
Färbeindex	: 0,51	
Leukocyten	: 26 000	Durchschnittswert bestimmt an 17 Ratten
Reticulocyten	: 33 ‰	
Ausstrich:	:	
Lymphocyten	: 65 %	
neutrophile Leukocyten	: 32 %	
Eosinophile	: 3 %	

Es besteht weitgehende Uebereinstimmung mit den von Gottlebe[2]), Gottlebe und Skibbe[6]) und Duesberg[5]) angeführten Werten. Unter dem Einfluß der Collargol-Saponin-Mischspritzen trat ein Abfall der Erythrocyten- und in geringerem Maße der Hämoglobinwerte ein, sodaß sich der Färbeindex erhöhte. Jedoch reagierten die einzelnen Tiere entsprechend ihrer verschiedenen Empfindlichkeit in ziemlich unterschiedlicher Weise auf die Injektionen. Zuweilen trat, wahrscheinlich als Ausdruck einer Knochenmarksreizung, ein initialer Anstieg der Erythrocyten ein. Während bei einigen Ratten auf allmählich steigende Saponindosen die Erythrocytenwerte kontinuierlich abfielen, zeigten andere eine raschere Regenerationsneigung, und es trat dann zunächst ein Abfall ein, dem bald wieder ein Anstieg folgte. Unter fortgesetzten Injektionen nahmen die Erythrocyten aber doch allmählich ab. Paschkis und Taylor[4]) konnten auf Injektionen von Saponin dieselbe Reaktion beobachten. Eine Anämie von 3—4 Millionen Erythrocyten wurde bei den einzelnen Tieren in verschieden langer Zeit erreicht. Im Mittel dauerte es 19 Tage, doch waren bei verschiedenen Ratten die Erythrocyten erst nach 45—58 Tagen auf 3—4 Millionen gesunken, während andere schon nach 4—6 Tagen diesen Wert aufwiesen. Bei einigen Tieren war dabei festzustellen, daß die Erythrocytenwerte, nachdem sie erstmalig die Dreimillionengrenze erreicht hatten und nun für einige Zeit durch vereinzelte Collargol-Saponin-Spritzen auf diesem Niveau gehalten werden sollten, trotz der Injektionen um 2—3 Millionen und mehr anstiegen. In diesen Fällen dauerte es $2^1/_2$—3 Monate, bis sich eine Anämie einstellte, die den Anforderungen genügte, die man an eine experimentelle Anämie zur quantitativen Auswertung von Leberpräparaten stellen muß. Die nach Aussetzen der Injektionen sich ergebende Restanämie wies eine Erythrocytendifferenz von durchschnittlich 3,33 Millionen gegenüber den Ausgangswerten auf. Das Blutbild war etwa am 6. Tag nach der letzten Collargol-Saponin-Spritze gekennzeichnet durch folgende Werte:

Erythrocyten	: 4,9 Mill.	Durchschnitt von 14 Ratten
Hämoglobin	: 62 %	
Färbeindex	: 0,82	

Leukocyten : 39 300 Die Reticulocyten waren anfangs erhöht, sanken aber im weiteren Verlauf der Anämie auf normale und subnormale Werte Lymphocyten : 72 % neutrophile Leukocyten : 26 % eosinophile Leukocyten : 2 %	Durchschnittswert, bestimmt an 6 Ratten.

Außerdem war im Blutausstrich Aniso- und Poikilozytose zu beobachten.

Nach diesen Befunden ist die Collargol-Saponin-Anämie der Ratte als perniciosaähnliche Anämie anzusprechen. Sie weist bei einer durchschnittlichen Erythrocytenverminderung um 4,39 Millionen eine Abnahme des Hämoglobins um durchschnittlich 24 % auf und einen um durchschnittlich 0,31 % erhöhten Färbeindex. Im Ausstrich ist eine relative Lymphocytose festzustellen, die gegenüber den Normalwerten im Durchschnitt um 6,60 % gestiegen ist. Die Reticulocytenzahl sank während der Anämie auf subnormale Werte, sodaß auch in dieser Beziehung Uebereinstimmung mit der perniciösen Anämie besteht. Dabei fällt auf, daß die Reticulocyten zur Zeit der Collargol-Saponin-Anämie gegenüber den normalen ein verändertes Aussehen haben. Während nämlich der typische Reticulocyt charakterisiert ist durch „ein feines, über den ganzen Erythrocyten ausgebreitetes Netzgerüst“ (Schillings, siehe Duesberg[5]), waren die bei der Collargol-Saponin-Anämie auftretenden Reticulocyten ausgezeichnet durch ein grobfädiges Netzgerüst, und häufig lag die vitalfärbbare Substanz in wenigen Punkten an der Peripherie. Die Reticulocyten wiesen damit große Uebereinstimmung auf mit den von Naegeli und Schillings (s. Duesberg[5]) beschriebenen „basophil getüpfelten Erythrocyten“. Diese sind nach den beiden Autoren als Reticulocyten aufzufassen, bei denen „auf Grund einer einwirkenden Noxe das morphologische Substrat der Substantia reticulo-filamentosa verändert und als basophile Punktierung nachgewiesen wird“. Naegeli und Schillings[5]) haben das Auftreten

der basophil-punktierten Erythrocyten" für die experimentelle Bleianämie nachgewiesen. Es ist aber sehr wohl denkbar, daß auch unter der Einwirkung der Collargol-Saponin-Noxe die Bildung derartiger pathologischer Reticulocyten einsetzt. — Duesberg[5]) konnte bei der perniciösen Anämie basophil punktierte Erythrocyten beobachten. —

Die Leukocytose, die im vorliegenden Fall während der Anämie bestand, ist zu erklären durch nekrotische und thrombotische Prozesse an den Schwänzen als Folge der Injektionen und Blutentnahmen. In einem Fall konnte auch eine Leukopenie von 13 500 Leukocyten gegenüber einem Normalwert von 17 200 gefunden werden.

An einem Kontrolltier wurde beobachtet, daß die Collargol-Saponin-Anämie noch 2 Monate nach der letzten Injektion eine Differenz von 2,15 Millionen Erythrocyten gegenüber dem Ausgangswert aufwies. Das ist ein Beweis dafür, daß die Collargol-Saponin-Anämie der Ratte sich lange Zeit nahezu konstant hält und daher für quantitative Auswertungen von Leberpräparaten sehr gut geeignet ist.

B. Die Wirkung peroral zugeführter Leberextrakte auf die Collargol-Saponin-Anämie.

Auf die peroral verabfolgten Leberpräparate reagierte die Collargol-Saponin-Anämie der Ratte mit einer Erythrocytensteigerung und einer Zunahme der Reticulocyten.

Um zu beweisen, daß ein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen Erythrocytenvermehrung und verfütterter Leberextraktmenge besteht, also die Zunahme der Erythrocyten auch als Maß für die Wirksamkeit des in peroral zu verabfolgenden Leberpräparaten enthaltenen Antiperniciosaprinzips verwendet werden kann, wurde vier Ratten einmal 3 x 2 ccm eines Leberpräparates verfüttert und kurze Zeit später nur $^1/_3$ dieser Dosis, nämlich 1 x 2 ccm desselben Präparates (Tabelle I). In jedem Falle waren dabei die Werte für den „antianämischen Flächenwert", die Wirkungsdauer und maximale Erythrocytensteigerung bei der höheren Dosis um ein Vielfaches größer als bei der niedrigeren Dosis,

Tabelle I.

	antianämischer Flächenwert in mm^2	Wirkungsdauer in Tagen	max. Erythrocytensteigerung in Millionen
1 x 2 ccm Hepatopson	106,80	4	+ 1,30
3 x 2 ccm Hepatopson	510,10	9	+ 2,08
1 x 2 ccm Hepatrat	102,50	5	+ 0,93
3 x 2 ccm Hepatrat	582,45	10	+ 2,08
1 x 2 ccm Pernaemyl	50,20	3	+ 0,89
3 x 2 ccm Pernaemyl	222,40	8	+ 1,13
1 x 2 ccm Pernaemyl	114,60	4	+ 0,97
3 x 2 ccm Pernaemyl	438,30	14	+ 1,46

Es wurden daraufhin 4 Leberpräparate (Hepatrat, Hepatopson, Pernaemyl und Hepaventrat) in ihrer Wirkung auf die Collargol-Saponin-Anämie der Ratte miteinander verglichen. —

Betrachtet man dabei zunächst einmal die als Maß für die zugeführte Menge an Antiperniciosaprinzip kurvenmäßig dargestellte Erythrocytenvermehrung (vgl. Tab. II und Abb. I) bei verschiedenen Ratten, so fällt auf, daß die Zunahme der Erythrocyten nach der gleichen Menge ein und desselben Leberpräparates bei den einzelnen Tieren in verschiedener Weise erfolgt. Im allgemeinen ließ sich aber doch feststellen, daß nach den ersten 2 ccm jedes Leberpräparates alle damit verfütterten Ratten, wenn auch in verschieden starkem Maße, mit einer Erythrocytensteigerung reagierten, die auch nach der zweiten Fütterung mit 2 ccm desselben Präparates anhielt. Nach der dritten Gabe dagegen war, besonders ausgeprägt bei Hepaventrat häufig ein vorübergehendes Abfallen der Erythrocytenwerte festzustellen. Ebenso konnte Duesberg[5]) in vereinzelten Fällen bei perniciöser Anämie unmittelbar nach Leberzufuhr eine anfängliche Erythrocytenverminderung beobachten, noch bevor eine Reticulocytenvermehrung feststellbar war.

Ungefähr 8 Tage nach der ersten Fütterung mit Leberextrakt näherten sich die Erythrocyten wieder den Werten der Ausgangsanämie, um sich dann nach einigen Schwankungen auf ein Niveau einzustellen, das bei den meisten Tieren etwas höher, bei einigen aber auch tiefer

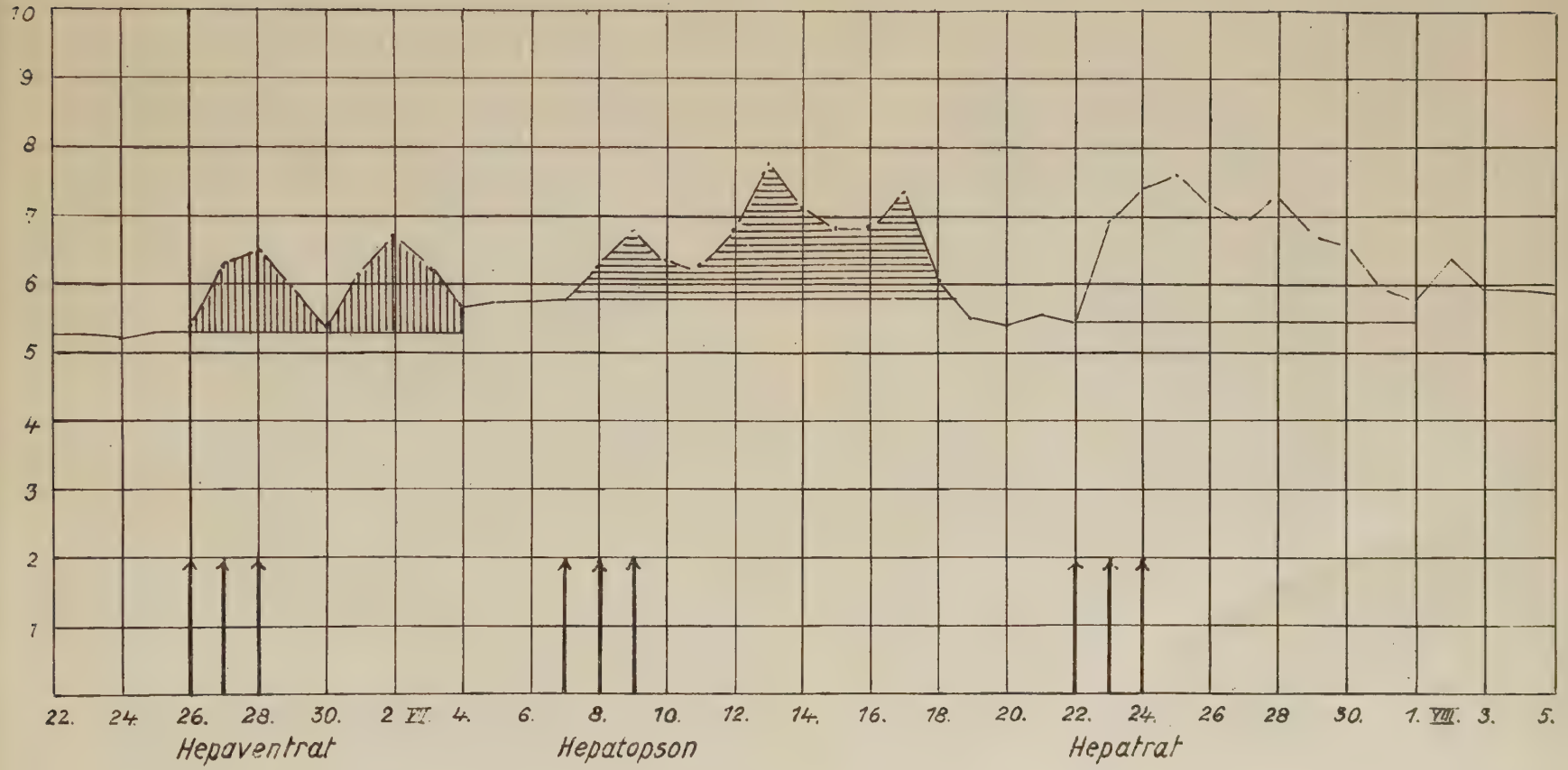
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
22. 24. 26. 28. 30. 2 VII. 4. 6. 8. 10. 12. 14. 16. 18. 20. 22. 24. 26 28 30. 1. VIII. 3. 5.
Hepaventrat
Hepatopson
Hepatrat

Abbildung 1

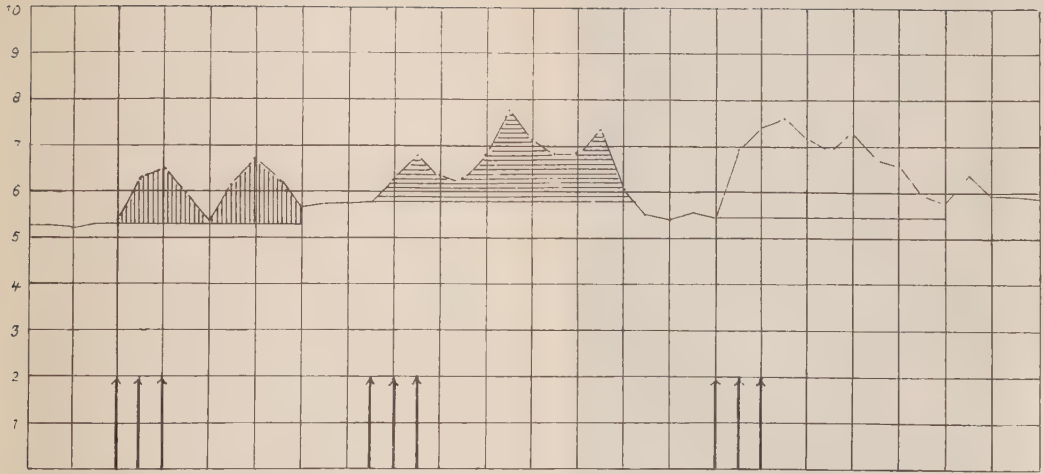
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
22. 24 26. 28 30. 2 IV. 4. 6 8. 10 12. 14. 16. 18 20. 22. 24 26 28 30. 1. VIII. 3. 5.
Hepaventrat
Hepatopson
Hepatrat

Abbildung 1

lag als vor Einsetzen der Leberwirkung. Bei manchen Tieren unterschritten die Erythrocytenwerte nach beendigter Leberwirkung vorübergehend die Ausgangsanämie. Nach Gottlebe[6]) ist das so zu erklären, daß die Aufhebung der Knochenmarkssperre durch die Zufuhr von Antiperniciosaprinzip eine Erschöpfung des Markes als Folge der Ausschwemmung aller Reserven bewirkt. —

Bei der Betrachtung der allgemeinen Wirkung der verfütterten Leberpräparate auf das Blutbild der Collargol-Saponin-Anämie der Ratte ist folgender Fall bemerkenswert: Bei einem Tier trat nach Verfütterung von 3 x 2 ccm Hepatrat und derselben Menge Pernaemyl nur nach der ersten Fütterung mit 2 ccm jedes Extraktes eine kurzdauernde Erythrocytensteigerung ein, während nach der zweiten und dritten Gabe, besonders des zuerst verfütterten Hepatrat, die Erythrocytenwerte die Ausgangsanämie um 2 Millionen unterschritten und keine Tendenz zeigten, wieder anzusteigen. Sie blieben vielmehr konstant auf Werten zwischen 3 und 4 Millionen. Die Reticulocytenzahl betrug zur Zeit der Leberwirkung dabei 10 $^0/_{00}$. Es handelt sich hier offenbar um eine aplastische Anämie, denn das Knochenmark reagiert nicht mehr auf Reize, welche es normalerweise zu vermehrter Regeneration veranlassen. Diese aplastische Anämie ist wahrscheinlich dadurch bedingt, daß es unter der Einwirkung zu lange fortgesetzter Collargol-Saponin-Behandlung zu einer fibrösen Entartung des Knochenmarks gekommen ist.

Vergleicht man die Erythrocytensteigerungen nach Verabfolgung der verschiedenen Leberpräparate, so ist ersichtlich, daß die verschiedenen Tiere auf die gleiche Menge desselben Extraktes verschieden stark reagieren und damit der dem gleichen Leberpräparat entsprechende antianämische Flächenwert für die verschiedenen Ratten eine unterschiedliche Größe hat. Ein Vergleich der einzelnen verfütterten Leberextrakte scheint deshalb nur bei ein und demselben Versuchstier möglich zu sein.

In Tabelle II sind für alle Ratten und die ihnen verfütterten Leberextrakte folgende Werte zusammengestellt:

1. Die maximale Erythrocytensteigerung in Millionen.
2. Die Wirkungsdauer in Tagen.
3. Die antianämischen Flächenwerte in mm^2.
4. Der Unterschied der antianämischen Flächenwerte gegenüber dem des Hepatrat.

Letzterer wurde deshalb aufgeführt, weil Hepatrat relativ am wirksamsten bei allen damit behandelten Tieren war, sodaß dadurch eine Vergleichsmöglichkeit gegeben ist. In der 11. senkrechten Spalte der Tabelle wurden die durchschnittlichen Werte für maximale Erythrocytensteigerung, Wirkungsdauer, „antianämische Flächenwerte" und Unterschiede der „antianämischen Flächenwerte" gegenüber Hepatrat aufgeführt.

Aus Tabelle II ergibt sich, daß die maximale Erythrocytensteigerung bei den einzelnen Präparaten ungefähr in der gleichen Höhe liegt. Für Hepatrat und Hepatopson zeigen die Werte der maximalen Erythrocytensteigerung verhältnismäßig große Uebereinstimmung miteinander mit Durchschnittswerten von

2,04 Millionen für Hepatrat und
2,09 Millionen für Hepatopson,

desgleichen für Pernaemyl und Hepaventrat mit Durchschnittswerten von:

1,43 Millionen für Pernaemyl und
1,43 Millionen für Hepaventrat. —

Hinsichtlich der Wirkungsdauer der einzelnen Leberpräparate steht das Pernaemyl mit 8—14 Tagen dabei an der Spitze. An zweiter Stelle folgt das Hepatopson mit 2—12 Tagen, dann das Hepatrat mit 2—10 Tagen und Hepaventrat mit 7—9 Tagen.

Um nun den Wirkungsgrad der verschiedenen Leberextrakte für jedes Tier zu veranschaulichen und damit eine bessere Vergleichsmöglichkeit zu haben, wurden die den einzelnen Präparaten entsprechenden „antianämischen Flächenwerte" graphisch als Rechtecke mit gleicher Basis dargestellt. Für jede Ratte wurden dann die den ihr verabfolgten Extrakten entsprechenden Rechtecke der Größe nach zusammengestellt, wie Abbildung II zeigt.

Eine Abbildung der durchschnittlichen „antianämischen Flächenwerte" der verschiedenen Präparate ist der Abb. II hinzugefügt; dabei ist der durchschnittliche Flächenwert für Hepatrat = 100 gesetzt, sodaß die Höhe der übrigen Rechtecke dann gleich der prozentualen Wirksamkeit der anderen Präparate, bezogen auf Hepatrat, ist.

Aus der Zusammenstellung ergibt sich, daß bei allen Tieren das Hepatrat am stärksten wirkte. An zweiter Stelle stand hinsichtlich der Wirksamkeit bei allen Tieren

Tabelle II.

Laufende Nr. der Versuchstiere		1. Ratte	2. Ratte	3. Ratte	4. Ratte	5. Ratte	6. Ratte	7. Ratte	8. Ratte	9. Ratte	10. Ratte	Durchschnittswerte
Hepatrat 3 x 2 ccm	Max. Erysteigerung in Mill.	+ 1,95	+ 2,08	+ 2,17	+ 2,15		+ 2,03		+ 2,24		+ 1,63	+ 2,04
	Wirkungsd. in Tagen	10	10	9	10		9		8		2	8
	Flächenwert in mm²	808,00	582,45	598,60	681,25		577,65		455,54		120,30	546,26
Hepatopson 3 x 2 ccm	Max. Erysteigerung in Mill.	+ 2,07	+ 2,08	+ 2,33	+ 1,97	+ 2,22	+ 1,99	+ 2,11	+ 2,36	+ 2,23	+ 1,55	+ 2,09
	Wirkungsd. in Tagen	10	9	9	11	9	12	7	6	5	2	8
	Flächenwert in mm²	523,65	510,10	469,60	546,65	483,15	520,45	403,30	300,00	241,83	80,32	407,91
	Unterschied gegenüber Hepatrat	— 284,35	72,35	— 129,00	— 134,60		— 57.20		— 155,54		—39,98	— 124,72
Pernaemyl 3 x 2 ccm	Max. Erysteigerung in Mill.	+ 1,91	+ 1,39	+ 1,46		+ 1,25		+ 1,43		+ 1,13		+ 1,43
	Wirkungsd. in Tagen	8	11	14		11		8		8		10
	Flächenwert in mm²	313,15	331,23	438,30		312,90		284,50		222,40		317,08
	Unterschied gegenüber Hepatrat	— 494,85	— 251,22	— 160,30								— 302,12
Hepaventrat 3 x 2 ccm	Max. Erysteigerung in Mill.	+ 1,59	+ 1,51		+ 1,37	+ 1,41	+ 1,34					+ 1,43
	Wirkungsd. in Tagen	10	9		8	7	7					8
	Flächenwert in mm²	306,24	363,50		295,82	237,65	240,61					288,76
	Unterschied gegenüber Hepatrat	— 501,76	— 218,95		— 385,43		— 337,04					— 380,80

das Hepatopson. Der Unterschied in der Wirkung des Pernaemyl und Hepaventrat war bei den drei Tieren, die sowohl das eine als auch das andere erhielten, sehr gering. Bei zwei Ratten wirkte das Pernaemyl stärker, bei der dritten dagegen das Hepaventrat.

Die unterschiedlichen „antianämischen Flächenwerte" für jedes Leberpräparat bei den verschiedenen Tieren zeigen, daß durch Collargol-Saponin-Mischspritzen anämisierte Ratten eine recht verschiedene Empfindlichkeit für das in peroral verabfolgten Leberextrakten enthaltene Antiperniciosaprinzip haben. Es gibt bei der verschiedenen Reaktionslage der Ratten deshalb nur zwei Möglichkeiten, verschiedene Leberextrakte miteinander zu vergleichen und auszuwerten: Gottlebe[3]).

1. Man nimmt 1 oder 2 Tiere und stellt mit einem Standartextrakt die sogen. Eichkurve her, d. h. steigende Mengen eines klinisch wirksamen Leberextraktes werden Versuchstieren mit einer konstanten Anämie injiziert und die sich ergebenden „antianämischen Flächenwerte" in einem Koordinatensystem zur sogen. Eichkurve verbunden. Darauf kann dann nach Injektion einer bestimmten Menge des zu untersuchenden Extraktes der seinem „antianämischen Flächenwert" entsprechende Wirkungswert aus der Eichkurve des Standartextraktes bestimmt werden.

Oder:

2. Es wird eine größere Anzahl von Versuchstieren eingesetzt und jedem Tier die gleiche Menge eines klinisch wirksamen Extraktes verabfolgt. Der Durchschnittswert der sich ergebenden „antianämischen Flächenwerte" wird berechnet (Sp. 11 Tab. II. z. B. Hepatrat = 546,26 mm²). Nach Verabreichung der gleichen Menge eines zu prüfenden Extraktes an alle Tiere und Bestimmung der „antianämischen Flächenwerte" und des Durchschnittswertes kann man durch Vergleich etwas aussagen über die Wirkungen des zu untersuchenden Präparates (Tab. II, Sp. 4). Die große Anzahl der benötigten Tiere bei dieser Methode macht die erstere zur Auswertung der Leberextrakte geeigneter.

Zusammenfassung.

1. Durch perorale Verabfolgung verschieden großer Leberextraktmengen konnte gezeigt werden, daß die Collargol-Saponin-Anämie auch als Testmethode für das in peroral zu applizierenden Leberpräparaten enthaltene Antiperniciosaprinzip gelten kann.

2. Beim Vergleich der durch die gleiche Menge der vier Präparate Hepatrat, Hepatopson, Pernaemyl, Hepaventrat an der Collargol-Saponin-Anämie hervorgerufenen „antianämischen Flächenwerte" wurde gefunden, daß der Gehalt an Antiperniciosaprinzip bei den vier Präparaten verschieden groß ist. Hepatrat wirkte bei allen Tieren am stärksten, dann folgten Hepatopson, Pernaemyl und und Hepaventrat mit abnehmender Wirksamkeit.

Literatur.

1. Fürth, O. und Singer, K.: Ztschr. f. experim. Med. **69,** 126 (1929).
2. Gottlebe, P.: Naunyn Schmiedebergs Archiv **180,** 354 (1936).
3. Gottlebe, P.: Naunyn Schmiedebergs Archiv **182,** 91 (1936).
4. Wichels, P. und Höfer, I.: Klin. Wochschr. **23,** 591, 903 (1933).
5. Duesberg, R.: Naunyn Schmiedebergs Archiv **162,** 249 (1931).
6. Gottlebe, P. und Skibbe, W.: Naunyn Schmiedebergs Arch. **181,** 317 (1936).
7. Paschkis, K. und Taylor, G.: Klin. Woschr. (1934) II. S. 1538.

Lebenslauf.

Am 28. Januar 1913 wurde ich, Anni W ö b c k e, als Tochter des im Kriege gefallenen Lehrers Otto Wöbcke in Friedrichsgabekoog, Kreis Norderdithmarschen (Schleswig-Holstein) geboren. Von Ostern 1919 an besuchte ich die jetzige Theodor-Storm-Schule zu Husum, an der ich auch im Februar 1932 die Reifeprüfung bestand. Darauf begann ich an der Christian-Albrecht-Universität in Kiel Zahnheilkunde zu studieren und bestand dort nach drei vorklinischen Semestern das Physikum. Nach dem zweiten klinischen Semester siedelte ich von Kiel auf die Albertus-Universität Königsberg (Pr) über und wurde dort nach zwei weiteren klinischen Semestern am 14. Dezember 1935 mit dem Gesamtprädikat „gut“ approbiert.